

Institut für Pathologie der Universität Zürich
(Proff. Chr. Hedinger, J. R. Rüttner)
In Zusammenarbeit mit Prof. Chr. Hedinger

Atypische Spermatogonien als Praekanzeroze

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
IRENE HEDWIG NÜESCH-BACHMANN
von Balgach SG

Genehmigt auf Antrag von Prof. Chr. Hedinger

Zürich 1976

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507210_0028

Institut für Pathologie der Universität Zürich
(Prof. Chr. Hedinger, J. R. Rüttner)
In Zusammenarbeit mit Prof. Chr. Hedinger

**Atypische Spermatogonien
als Praekanzeroze**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
IRENE HEDWIG NÜESCH-BACHMANN
von Balgach SG

Genehmigt auf Antrag von Prof. Chr. Hedinger

Zürich 1976



Sonderabdruck aus der
Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift
107. Jahrgang 1977, Nr. 23, Seite 795-801

Zusammenfassung. Atypische Spermatogonien sind relativ häufig in der Umgebung von Hodenteratomen oder Seminomen zu sehen. Es handelt sich um seminomartige grosse Zellen mit verbreiterten, hellen Zytoplasmasäumen, ungewöhnlich grossen Kernen und auffallend plumpen Nukleolen. Diese atypischen Spermatogonien sind meist in einer Lage an der Tubuluswand aufgereiht, sie verdrängen die noch verbleibenden Sertoli-Zellen gegen das Innere der Samenkanälchen. Kürzlich sind derartige atypische Spermatogonien auch in Hodenbiopsien nachgewiesen worden, die wegen Fertilitätsstörungen durchgeführt wurden. Bei zwei Patienten mit derartigen atypischen Spermatogonien entwickelten sich Jahre später maligne Hodentumoren. Wir haben deshalb die histologischen Präparate aller unserer Hodenbiopsien der Jahre 1950–1976 noch einmal auf das Vorkommen atypischer Spermatogonien geprüft. Es handelt sich um 1635 erwachsene Patienten mit meist bilateralen Hodenbiopsien zur Abklärung von Fertilitätsstörungen. Bei 9 Patienten, d.h. in 0,55% der Fälle, wurden tatsächlich derartige atypische Spermatogonien in den Biopsiepräparaten gefunden. Bei 5 dieser Patienten traten nach Intervallen von Monaten bis 6 Jahren maligne Hodentumoren auf: 3 Seminome, 1 Teratom und 1 Kombinations-tumor, d.h. ein Teratom und Seminom. Die 4 übrigen Patienten mit atypischen Spermatogonien sind bis heute tumorfrei geblieben. Das Resultat unserer Untersuchung zeigt, dass das Vorliegen atypischer Spermatogonien in Hodenbiopsien nicht bagatellisiert werden darf. Kurzfristige Kontrollen der Patienten sind wegen der grossen Gefahr später auftretender Hodentumoren dringend indiziert.

Summary. Atypical spermatogonia are relatively frequent in the vicinity of testicular teratomas or seminomas. These voluminous cells are seminoma-like, showing broad and clear cytoplasm borders, big nuclei and peculiarly enlarged nucleoli. Atypical spermatogonia usually line the tubules and displace the remaining Sertoli cells towards the middle of the tubules. Recently, such atypical spermatogonia have been described in

testicular biopsies performed for fertility disturbances. Two patients showing atypical spermatogonia developed, years later, malignant testicular tumors. Therefore, we checked all of our histological specimens from testicular biopsies over the period 1950–1976 for atypical spermatogonia. They originated from 1635 adult patients in whom biopsy had been performed, in general bilaterally, for fertility disturbances. In fact, atypical spermatogonia were found in the specimens of 9 patients, that is, 0.55%. Five of these patients developed malignant testicular tumors within periods ranging from months to six years, viz. three seminomas, one teratoma and one combined tumor, i.e. a teratoma and seminoma. The remaining four patients with atypical spermatogonia have shown no sign of tumor to date. As the results of our investigation show, atypical spermatogonia in testicular biopsies should not be taken lightly. We therefore strongly advise checks at short intervals on such patients in view of the high risk of their developing malignant testicular tumors.

Atypische Spermatogonien, von Tumorzellen der Seminome nicht zu unterscheiden, werden relativ häufig in Hodenkanälchen um Teratome oder Seminome gefunden. Schon 1896 hat WILMS [13] auf ihr Vorkommen aufmerksam gemacht, 1922 wurde das gleiche Problem von französischen Autoren (HARTMANN et al. [4]) wieder aufgenommen. Bei uns haben sich vor allem BANZER [3] und VON ALBERTINI [1] (1943), SCHNYDER [9] (1951) sowie MARK und HEDINGER [6] (1965) mit diesen atypischen Spermatogonien im Rahmen von Hodentumoren beschäftigt. Weitere Mitteilungen stammen von AZZOPARDI et al. [2] (1961) und MOSTOFI und PRICE [7] (1973). BANZER und VON ALBERTINI denken an eine von Teratomen ausgehende Wirkung auf das umliegende Hodengewebe mit Wucherung derartiger atypischer Spermatogonien und schliesslichem Übergang in eigentliche Seminome.

Klinische Bedeutung haben derartige Befunde aber erst durch die Untersuchungen von SKAKKEBAEK [10, 11] (1972) sowie NIELSEN et al. [8] (1974) erhalten. Sie fanden in den Hodenbiopsien von vier Patienten mit Fertilitätsstörungen atypische Spermatogonien. Einer dieser Patienten hatte bereits bei der ersten Biopsie ein einseitiges Seminom. Beim zweiten und dritten Patienten entwickelten sich im Laufe von maximal 4½ Jahren Hodentumoren, die als embryonale Karzinome gedeutet wurden. Der vierte Patient hat bisher offenbar noch keinen Tumor. Eine ähnliche Beobachtung wurde auch von WAXMAN [12] (1976) gemacht; sie fand im Punktat eines kryptorchen Hodens atypische Spermatogonien. Bei der Orchidektomie erwies sich der Hoden aber als tumorfrei.

Angeregt durch diese verschiedenen Untersuchungen haben wir unsere Sammlung von Hodenbiopsien bei Erwachsenen auf das Vorkommen atypischer Spermatogonien geprüft. Die Resultate sind tatsächlich überraschend.

Material und Methoden

Die histologischen Präparate aller Hodenbiopsien unserer Sammlung aus den Jahren 1950 bis Herbst 1976 wurden auf das Vorkommen atypischer Spermatogonien kontrolliert. Wir beschränkten uns dabei auf Biopsien von erwachsenen Männern, bei denen meist beidseitige Hodenbiopsien zur Abklärung von Sterilitätsfragen vorgenommen worden waren. Insgesamt handelt es sich um 1635 Patienten. Das entnommene Gewebe wurde mit Formol-Sublimat fixiert, in Paraffin eingebettet, in einer Dicke von 6–10 µ geschnitten und mit Hämatoxylin-Eosin, van Gieson und mit der Perjodsäure-Schiff-Reaktion gefärbt.

Was den Begriff der «atypischen Spermatogonien» anbelangt, halten wir uns an die von MARK und HEDINGER [6] aufgestellten Kriterien:

- 1. Die atypischen Spermatogonien liegen in einer oder mehreren Reihen an der Basalmembran ohne lichtmikroskopisch dazwischen erkennbare Sertoli-Zellen.
- 2. Die Sertoli-Zellen werden gegen das Lumen vorgedrängt, so dass dieses durch die Sertoli-Zellen oder durch die atypischen Spermatogonien verschlossen werden kann.
- 3. Die Zellkerne der atypischen Spermatogonien sind gross, rund und hyperchromatisch.
- 4. Ihr Zytoplasma ist hell und relativ reichlich vorhanden.
- 5. Die Zellmembranen sind deutlich.
- 6. Höhere Entwicklungsstadien der Spermatogenese sind in den betroffenen Hodenkanälchen nicht vorhanden.

SKAKKEBAEK [10] macht auf die besondere Grösse der Zellkerne atypischer Spermatogonien aufmerksam. Ihr Durchmesser beträgt im Mittel 10 µ, verglichen mit 6 µ bei normalen Spermatogonien. Elektronenoptische Befunde an atypischen Spermatogonien sind von HOLSTEIN und KÖRNER [5] (1974) sowie NIELSEN et al. [8] mitgeteilt worden.

Als wichtigste Kriterien für die Diagnose atypischer Spermatogonien haben sich uns die Basalständigkeit der sehr grossen Spermatogonien, ihre Anordnung in einer Reihe und die Verdrängung der Sertoli-Zellen gegen das Lumen erwiesen. Kennzeichnend sind ferner die ungewöhnliche Breite der hellen Zytoplasmasäume und die Grösse der Zellkerne. Diese enthalten vergrößerte Nukleolen sowie verklumpte Chromatinstrukturen. In den befallenen Kanälchen sind praktisch nur noch atypische Spermatogonien und Sertoli-Zellen zu sehen, aber keine höheren Entwicklungsstufen der Spermatogenese. Atypische Spermatogonien sind in der Regel jedoch

nicht in allen Samenkanälchen vorhanden, benachbarte Kanälchenabschnitte können eine vollkommen normale Spermatogenese aufweisen (Abb. 1).

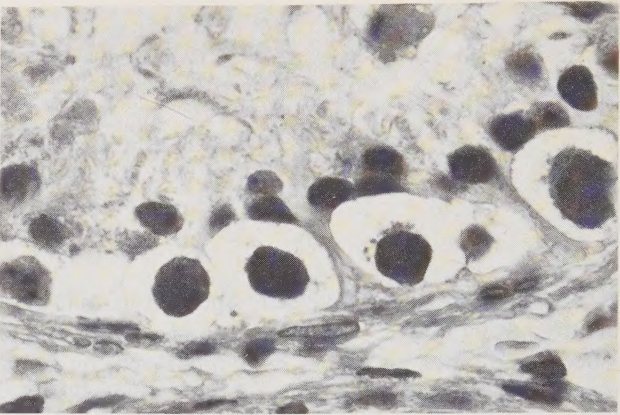


Abb. 1. Atypische Spermatogonien (HZ 22781/72, Pat. 2, 25jähriger Mann, HE, 700fach).

Resultate

Tabelle 1 gibt eine Übersicht unserer Untersuchungsergebnisse. In den Hodenbiopsien von 9 der 1635 Patienten konnten eindeutige atypische Spermatogonien nachgewiesen werden. Bei 5 Patienten wurden sie erst anlässlich der Nachkontrolle der früheren histologischen Präparate erfasst, bei 4 Patienten dagegen schon bei der ersten histologischen Untersuchung (Fälle 3, 5, 8 und 9). Die atypischen Spermatogonien

Tabelle 1. Untersuchungsgut

Hodenbiopsien bei Erwachsenen 1950–1976	1635 Pat.
Atypische Spermatogonien	9
mit nachfolgendem Hodentumor	5
bisher ohne Hodentumor	4
Fragliche atypische Spermatogonien	7
bisher sicher ohne Hodentumor	2
keine Angaben	5

Tabelle 2. Atypische Spermatogonien und Hodentumoren

Fall	Biopsie				Semikastration	
	Alter	Klinik	Histologie	Atyp. Sp.	Intervall	Hodentumor
1	30 J.	Aspermie	tub. Atrophie	+	6 Jahre	Seminom
2	25 J.	Oligospermie	tub. Atrophie	+	2 Jahre	Seminom
3	28 J.	Aspermie	tub. Atrophie	+	6 Monate	Seminom
4	36 J.	Hydrozele	tub. Atrophie	+	5 Monate	malignes Teratom (Intermediärtyp), Tod nach 1 Jahr
5	32 J.	Tumorverdacht	tub. Atrophie u. verkalkter Teratomrest	+	1 Monat	Teratomrest (differenziert) + Seminom

Tabelle 3. Atypische Spermatogonien, bisher kein Hodentumor

Fall	Biopsie				Beobachtungszeit nach Biopsie
	Alter	Klinik	Histologie	Atyp. Sp.	
6	29 J.	Oligospermie Gynäkomastie bds.	tub. Atrophie	+	7 Jahre
7	30 J.	Oligospermie	tub. Atrophie	+	3 Jahre
8	32 J.	Oligozoospermie	tub. Atrophie	+	4 Monate
9	30 J.	Oligospermie	tub. Atrophie	+	1 Monat

fanden sich bei 6 der 7 Untersuchten mit beidseitigen Hodenbiopsien nur auf einer Seite, bei Patient 1 jedoch beidseits. Bei 2 Männern wurde nur eine einseitige Hodenbiopsie vorgenommen. Die 9 Patienten mit atypischen Spermatogonien machen 0,55% unseres Untersuchungsgutes aus.

In den Hodenbiopsien von 7 Patienten fanden wir etwas vergrößerte Spermatogonien, die vorerst den Verdacht auf das Vorliegen eigentlich atypischer Spermatogonien erweckten. Bei Kontrolle weiterer histologischer Präparate und eventueller Nachschnitte und Nachfärbungen konnte der erste Verdacht aber nicht bestätigt werden. Bei zwei Patienten dieser Gruppe ist der spätere Verlauf bekannt: Bei keinem entwickelte sich bisher ein Hodentumor. Bei den übrigen fünf Männern dieser Gruppe sind wir über den weiteren Verlauf leider nicht orientiert. Wir haben uns allerdings auch nicht um eine intensive Abklärung bemüht, da die Diagnose atypischer Spermatogonien aufgrund eingehender histologischer Untersuchungen abgelehnt werden musste.

Bei 5 der 9 Patienten mit sicher atypischen Spermatogonien entwickelten sich dagegen Hodentumoren (Tab. 2). 4 Patienten mit atypischen Spermatogonien sind bisher tumorfrei geblieben (Tab. 3). Bei einem dieser vier Patienten liegt die Hodenbiopsie schon sieben Jahre zurück.

a) Atypische Spermatogonien und Hodentumoren

Patient 1 (Abb. 2). – Bei dem damals 30jährigen Patienten Hodenbiopsie beidseits wegen Aspermie. Mikroskopisch (EL 4297/67) tubuläre Hodenatrophie beidseits mit ausgedehnter, herdförmiger Entzündung, besonders links. Tubuli teilweise normal mit erhaltener Spermatogenese, teilweise atrophisch, gelegentlich nur mit basalständigen, grossen Zellen und grossen, chromatinreichen Kernen besetzt.

Bei erneuter Durchsicht der Präparate grosser Verdacht auf atypische Spermatogonien beidseits. Rückfrage beim damals behandelnden Arzt ergab, dass der Patient 6 Jahre später wegen Tumorverdachts bei stark vergrössertem linken Hoden semikastriert worden war. Mikroskopisch (LH 22565/73): Seminom. Anschliessend Radiotherapie. Der Patient ist bis heute rezidivfrei.

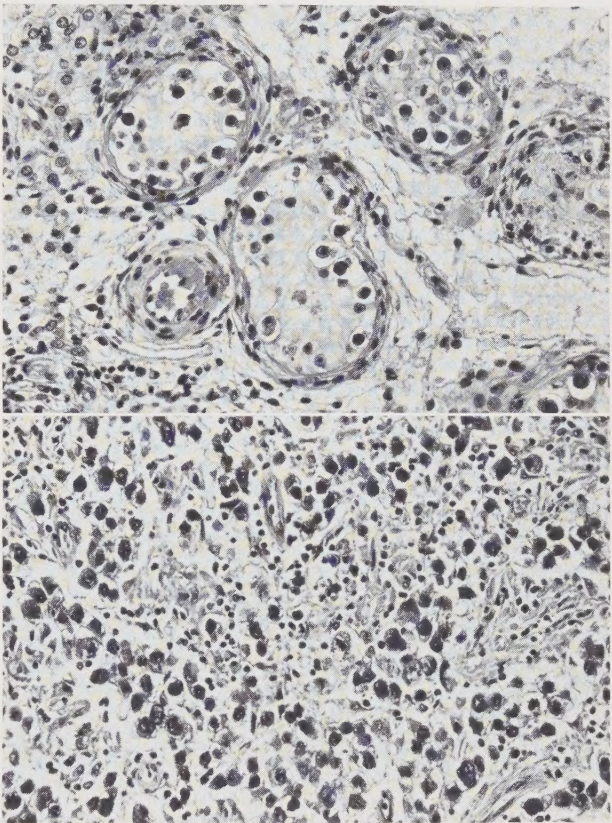


Abb. 2. – a) Biopsie des linken Hodens, atypische Spermatogonien in atrophischen Hodenkanälchen. (EL 4297/67, Pat. 1, 30jähriger Mann, HE, 170fach). – b) Seminom im gleichen Hoden, 6 Jahre später. (LH 22565/73, Pat. 1, HE, 170fach).

Patient 2 (Abb. 3). – Im Alter von 25 Jahren Hodenbiopsie beidseits wegen Sterilität. Histologisch (HZ 22781/72) vorwiegend tubuläre Hodenatrophie beidseits mit Stillstand der Spermatogenese auf der Spermatozytenstufe in der Mehrzahl der Kanälchen.

Bei der Nachkontrolle atypische Spermatogonien auf der rechten Seite. Nachfrage beim Hausarzt: Patient entwickelte 2 Jahre nach der Biopsie ein Seminom rechts. Semikastration und Röntgennachbestrahlung, seither völlig beschwerdefrei. In den histologischen Präparaten des Seminoms (Chur E 8147/74) eindeutig atypische Spermatogonien in dem das Seminom umgebenden Hodengewebe.

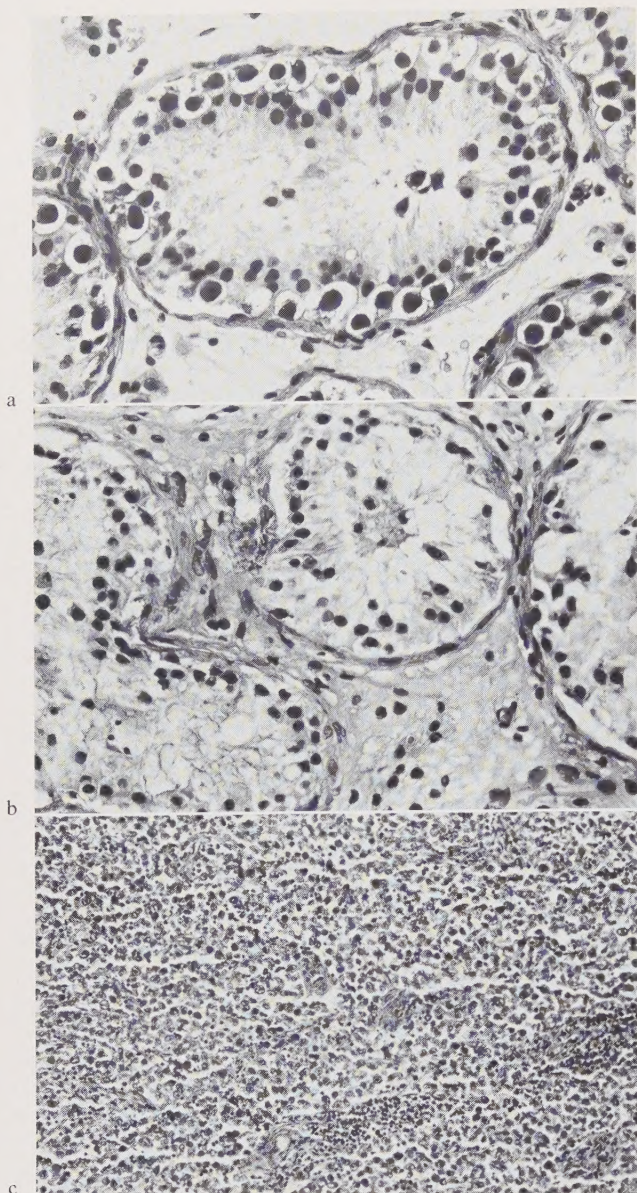


Abb. 3. – a) Biopsie des rechten Hodens, atypische Spermatogonien bei tubulärer Atrophie. (HZ 22781/72, Pat. 2, 25jähriger Mann, HE, 220fach). – b) Biopsie des linken Hodens, tubuläre Atrophie, aber keine atypischen Spermatogonien. (HZ 22781/72, Pat. 2, 25jähriger Mann, HE, 220fach). – c) Klassisches Seminom, 2 Jahre später. (Chur E 8147/74, Pat. 2, HE, 90fach).

Patient 3. – Bei dem damals 28 Jahre alten Patienten Hodenbiopsie beidseits wegen Aspermie. Linker Hoden klinisch normal gross, rechter Hoden atrophisch. Mikroskopisch (HZ 20717/74) tubuläre Hodenatrophie beidseits mit zahlreichen total hyalinisierten Kanälchen, vor allem auf der rechten Seite. Keimepithel weitgehend zerstört. Auffallend sind etwas atypische und zum Teil gewucherte, spermatogonienartige Elemente. Wir haben bereits damals darauf hingewiesen, dass derartige Wucherungen sich seminomartig entwickeln könnten, und empfahlen genaue Kontrollen des Patienten.

Sechs Monate später Semikastration links wegen Tumorverdachts. Histologisch (HZ 6750/75) typisches Seminom. Die noch erhaltenen Hodenreste zeigen die gleichen Veränderungen wie in der Biopsie. Die Tunica propria der Kanälchen ist stark verdickt, die Kanälchen sind meist nur noch von Sertoli-Zellen und atypischen Spermatogonien ausgekleidet.

Patient 4. – (Abb. 4). – Im Alter von 36 Jahren Hodenbiopsie bei Hydrocele testis rechts. Mikroskopisch (HZ 9920/71) verkleinerte Hodenkanälchen mit leicht verdickter Tunica propria. Keimepithel geringgradig verschmälert. Damalige Diagnose: partielle tubuläre Hodenatrophie. Bei erneuter Durchsicht fallen grosse, atypische Spermatogonien auf, an der Basalmembran sitzend, mit grossen, chromatinreichen Zellkernen und plumpen, unregelmässigen und etwas scholligen Nukleolen. Sertoli-Zellen gegen das Lumen vorgedrängt, Spermatogenese in diesen Tubuli meist sistiert, andere Hodenkanälchen weisen noch eine intakte Spermatogenese auf.

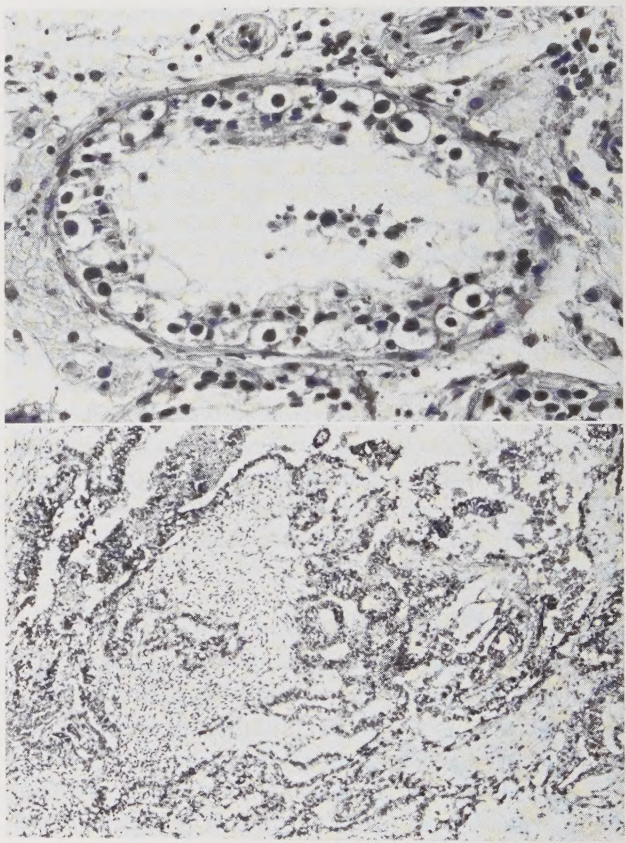


Abb. 4. – a) Biopsie des rechten Hodens, partielle tubuläre Atrophie, vereinzelt atypische Spermatogonien. (HZ 9920/71, Pat. 4, 36jähriger Mann, HE, 220fach). – b) Malignes Teratom, intermediärer Typ (MTI) des rechten Hodens, 5 Monate später. (HZ 20758/71, Pat. 4, HE, 40fach).

Grössenzunahme, Schmerzen und derbe Konsistenz des rechten Hodens. Fünf Monate später Semikastration rechts. Anstelle des Hodens findet sich ein 7 cm grosser Knoten aus einem markigen, grau-gelblichen,

teils hämorrhagisch zerfallenden Gewebe. Mikroskopisch (HZ 20758/71) handelt es sich um ein malignes Teratom vom intermediären Typ (MTI), ein Teratokarzinom nach amerikanischer Nomenklatur. In den tumorfreien Hodenteilen atrophische Hodenkanälchen mit basalständigen atypischen Spermatogonien, die teilweise auch das ganze Lumen füllen.

Ein gutes Jahr später stirbt der Patient an seinem Tumorleiden. Bei der Autopsie (AZ 1467/72) Metastasen in beiden Lungen, in den abdominalen und thorakalen Lymphknoten, in Peri- und Epikard, Leber sowie Haut. Histologisch malignes Teratom vom intermediären Typ.

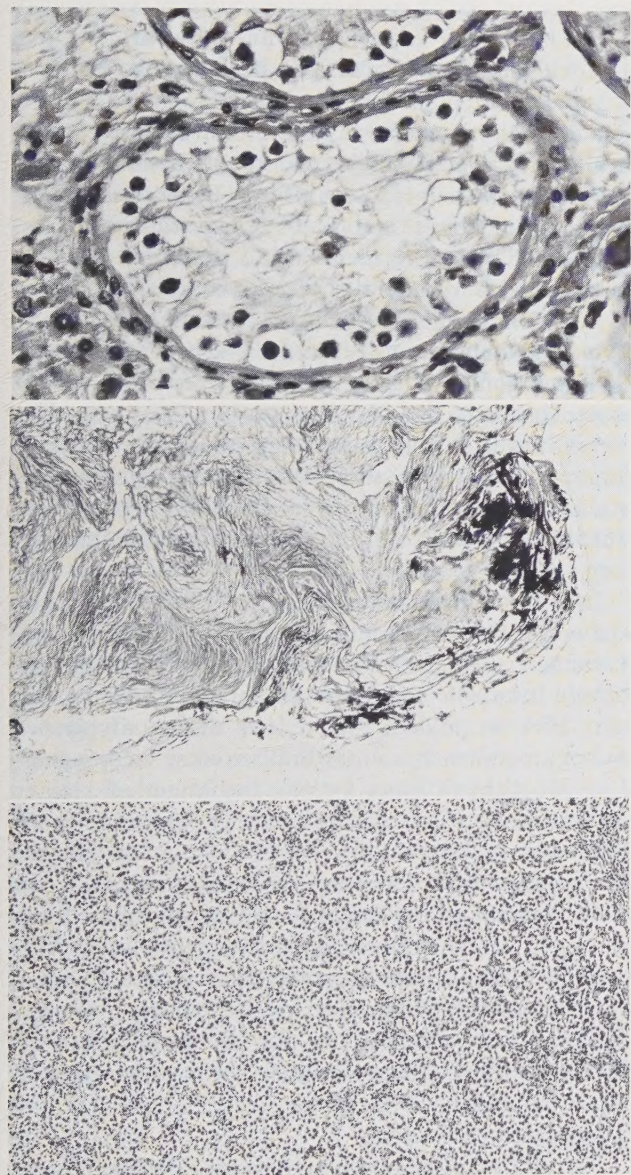


Abb. 5. – a) Biopsie des rechten Hodens, tubuläre Atrophie. Sehr viele atypische Spermatogonien in atrophischen Kanälchen. (HZ 4356/76, Pat. 5, 32jähriger Mann, HE, 270fach). – b) Biopsie des rechten Hodens mit Teratomrest: Fibrosierte Gebiete und Zyste mit geschichteten Hornlamellen gefüllt. (HZ 4356/76, Pat. 5, 32jähriger Mann, HE, 27fach). – c) Zusätzliches Seminom im rechten Hoden, 1 Monat später. (HZ 7858/76, Pat. 5, HE, 40fach).

Patient 5 (Abb. 5). – Wegen multipler Knoten in einem an sich eher kleinen Hoden werden bei dem 32jährigen Manne zwei Biopsien aus dem rechten Hoden entnommen. Bei der mikroskopischen Untersuchung (HZ 4356/76) in einem Exzizat fibrosierte Gebiete mit einem zystenartigen Gebilde, das mit geschichteten Hornlamellen ausgekleidet ist. Im anderen Exzizat Hodengewebe mit tubulärer Atrophie. In den verkleinerten Samenkanälchen dichtliegende spermatogonienartige Zellen. Sertoli-Zellen gegen die Lichtung vorgeschoben. Kerne der spermatogonienartigen Zellen gross und chromatinreich, mit plumpen Nukleolen. Es handelt sich um eindeutig atypische Spermatogonien. Deshalb Vermutungsdiagnose eines partiell verkalkten Teratomrestes und atypische Spermatogonien. Empfehlung der sofortigen Entfernung dieses sehr tumorverdächtigen Hodens.

Ein Monat später Semikastration rechts. Es handelt sich um einen kombinierten Tumor, bestehend aus einem differenzierten Teratom und mehreren Seminomknoten (HZ 7858/76).

b) Atypische Spermatogonien, bisher kein Hodentumor

Patient 6. – Bei dem damals 29jährigen Patienten Hodenbiopsie beidseits wegen Oligospermie mit beidseitiger Gynäkomastie. Damalige histologische Diagnose (EL 755/69): schwere, diffuse, tubuläre Hodenatrophie rechts mit Totalhyalinose zahlreicher Kanälchen und Stillstand der Spermatogenese auf der Spermatozytenstufe in den restlichen Kanälchenteilen. Geringgradige, herdförmige, tubuläre Hodenatrophie links mit leichter Reduktion der Spermatogenese. Herdförmige, interstitielle Orchitis rechts.

Bei der nochmaligen Durchsicht jetzt rechts eindeutige atypische Spermatogonien erkennbar; links dagegen nur eine schwere, aber unauffällige tubuläre Atrophie. Der Patient wurde bis 1974 von verschiedenen Ärzten gesehen. Er lebt, aber es sind keine ärztlichen Nachkontrollen mehr möglich.

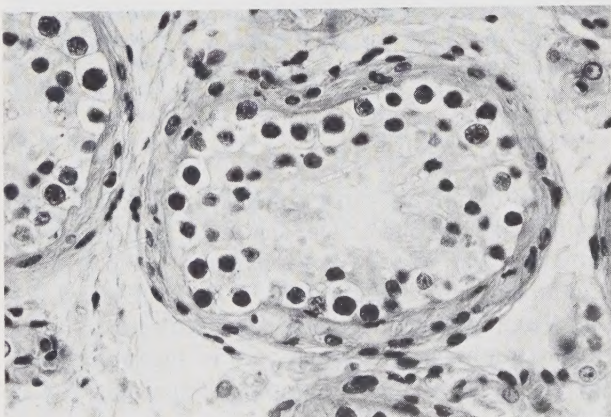


Abb. 6. Biopsie des linken Hodens: atypische Spermatogonien bei tubulärer Atrophie. Bis heute, 3 Jahre nach der Biopsie, kein Hodentumor aufgetreten. (HZ 18905/73, Pat. 7, 30jähriger Mann, HE, 240fach).

Patient 7 (Abb. 6). – Bei dem 30 Jahre alten Patienten Hodenbiopsie beidseits wegen Oligospermie. Damals Diagnose einer ausgeprägten und ausgedehnten tubulären Hodenatrophie beidseits (HZ 18905/73). Auffällig war damals das Erhaltenbleiben der Spermatogonien in den meisten Kanälchen trotz starker Atrophie.

Bei der histologischen Nachkontrolle der früheren Präparate fanden wir sichere atypische Spermatogonien auf der linken Seite. Die klinische Nachkontrolle durch den Hausarzt ergab jetzt einen völlig unauffälligen Genitalstatus, Hoden etwas weicher als normal, linker Hoden leicht grösser als der rechte (rechts 3,0 cm lang, links 3,7 cm lang). Keine Hinweise auf einen Hodentumor. Der Hausarzt hat den Patienten aber instruiert, sich bei der geringsten Veränderung sofort zu melden.

Patient 8 (Abb. 7). – 32-jähriger Patient, wegen einer Oligozoospermie (Status nach fraglicher Hodentorsion links vor 4 Jahren, rechter Hoden 2 cm, linker Hoden 1,5 cm) Hodenbiopsie beidseits. Histologisch (HZ 993/75) herdförmige tubuläre Hodenatrophie rechts mit zahlreichen keimepithelfreien Kanälchen, links schwere tubuläre Hodenatrophie mit total hyalinisierten Kanälchen und Wucherung atypischer Spermatogonien.

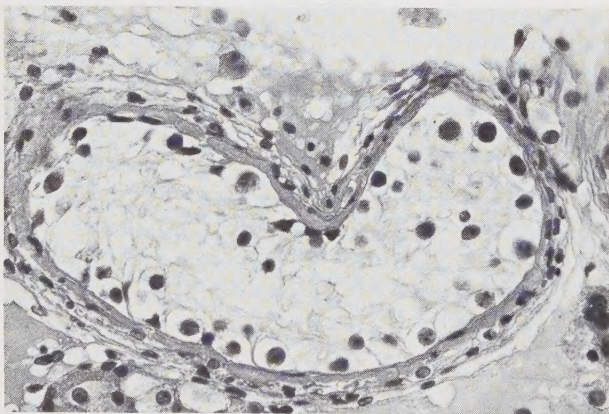


Abb. 7. Biopsie des linken Hodens: schwere tubuläre Atrophie mit Wucherung atypischer Spermatogonien. 4 Monate später Semikastation links: histologisch kein Tumor nachweisbar. (HZ 993/75, Pat. 8, 32-jähriger Mann, HE, 270fach).

Wegen der atypischen Formen wurden kurzfristige Kontrollen empfohlen. Da der linke Hoden schwer atrophisch war, wurde vier Monate später die Semikastation links durchgeführt (HZ 9703/75). Es fand sich kein Tumorgewebe, nur eine sehr schwere tubuläre Hodenatrophie mit einzelnen, etwas ungewöhnlichen Spermatogonien, die an atypische Spermatogonien erinnern.

Patient 9. – Beim 30-jährigen Patienten Hodenbiopsie beidseits wegen Oligospermie und Infertilität. Histologische Diagnose (HZ 21300/76): schwere tubuläre

Hodenatrophie rechts mit Spermatogenesestillstand im Spermatogonienstadium und atypischen Spermatogonien. Diskrete, partielle tubuläre Hodenatrophie links. Gleichzeitig wurde der behandelnde Arzt auf die Möglichkeit der Entwicklung oder des Vorliegens eines Hodentumors aufmerksam gemacht. Wir haben bis heute leider noch keine Antwort erhalten.

Diskussion

Atypische Spermatogonien werden, wie bereits einleitend betont, recht häufig in der Umgebung von Hodentumoren gefunden, handle es sich um Seminome oder Teratome. Sie können aber auch begleitend sein bei der Suche nach einer derartigen Geschwulst, besonders wenn es sich um ausgebrannte Formen handelt. Bei einem 25-jährigen Manne unseres Krankengutes mit einem derben retroperitonealen Tumor, der die linke Niere ausschaltete und nach oben verdrängte, wurde wegen Verdachts auf Seminom oder Teratom der linke Hoden entfernt. Der Primärtumor, ein Teratom, konnte erst nach systematischer Untersuchung zahlreicher Stufenschnitte gefunden werden. Begleitend war dabei der Nachweis atypischer Spermatogonien bereits in den ersten Schnitten.

Ungewöhnlich ist dagegen der Nachweis atypischer Spermatogonien in Hodenbiopsien, die wegen Fertilitätsabklärungen durchgeführt werden. Wie unsere Untersuchungen zeigen, muss gelegentlich mit dem Vorkommen derartiger atypischer Spermatogonien gerechnet werden, fanden wir sie doch in 0,55% unserer 1635 Patienten mit ein- oder beidseitigen Hodenbiopsien.

In 5 dieser Fälle entwickelte sich Monate bis Jahre später ein Hodentumor, vorwiegend Seminome, bei 2 Patienten aber auch ein Teratom. Auffällig sind die langen Intervalle von 2 bzw. 6 Jahren bei zwei Patienten. Hier ist man versucht, bei diesen atypischen Spermatogonien von einer Präkanzerose zu sprechen. Die Möglichkeit eines bereits beginnenden kleinen Tumors kann aber selbst bei derartig langen Intervallen nicht ausgeschlossen werden. Bei den übrigen Patienten wurde der Tumor nur Monate nach der Biopsie entdeckt, bei einem Patienten wurde die Biopsie sogar wegen Tumorverdachts vorgenommen. Aber auch hier hätte ohne den Nachweis atypischer Spermatogonien der Primärtumor leicht übersehen werden können. Im Biopsiepräparat war allerdings bereits ein kleiner Herd mit Hornlamellen nachweisbar, der als Ausdruck eines weitgehend ausgebrannten Teratoms aufgefasst werden muss.

Vier der neun Fälle mit atypischen Spermatogonien sind bis heute tumorfrei geblieben. Bemerkenswert ist ein Patient mit einem freien Intervall von über 7 Jahren. Auch ein zweiter Patient weist ein mehrjähriges freies Intervall auf; es beträgt allerdings nur 3 Jahre. Nach den Erfahrungen an Patienten mit nachfolgendem Tumor sollten derartige Fälle aber sorgfältig

tig weiter kontrolliert werden, muss doch auch nach Jahren mit dem Auftreten einer malignen Hodengeschwulst gerechnet werden.

Dass atypische Spermatogonien nicht unbedingt Ausdruck eines bereits vorhandenen Tumors sein müssen, beweist Fall 8, bei dem 4 Monate nach der Hodenbiopsie mit Nachweis eindeutig atypischer Spermatogonien der Hoden schliesslich wegen seines atrophischen und tumorverdächtigen Zustands entfernt wurde. Trotz sorgfältiger Kontrolle in Stufenschnitten konnte kein Tumor nachgewiesen werden, auch nicht eine ausgebrannte Form. In diesem Zusammenhang ist auch Fall 1 interessant: Trotz Vorhandenseins atypischer Spermatogonien in den Hodenbiopsien beider Seiten entwickelte sich 6 Jahre später nur links ein Seminom.

Diagnostische Schwierigkeiten beim Nachweis atypischer Spermatogonien entstehen dann, wenn das Exzisionsmaterial nicht korrekt fixiert worden ist. Besonders in den Randpartien derartiger Präparate treten geblähte Zellen auf, deren breite Zytoplasmasäume an entsprechende Veränderungen bei atypischen Spermatogonien erinnern. Handelt es sich um atrophische Kanälchen, in denen nur noch Spermatogonien und keine höheren Entwicklungsstufen der Spermatogenese enthalten sind, dann können wegen der einreihigen Anordnung derartig geblähter Zellen Bilder entstehen, die von atypischen Spermatogonien kaum mehr zu unterscheiden sind. Kontrollen zahlreicher Schnitte und spezieller Färbungen lassen aber auch hier in der Regel eine eindeutige Differenzierung zu.

Differentialdiagnostisch müssen ferner ungewöhnlich grosse Spermatogonien in Betracht gezogen werden. Man sieht derartige Spermatogonien in kleiner Anzahl schon in intaktem Hodengewebe. Sie treten aber besonders zahlreich bei Reifungsstörungen, vor allem in atrophischen oder sonst geschädigten Hoden auf. Im Gegensatz zu den eigentlich atypischen Spermatogonien weisen derartige Riesenspermatogonien zartere Kernstrukturen auf. Das Chromatingerüst ist meist feinkörnig, die Nukleolen sind nicht besonders vergrößert. Zudem kommen derartige Riesenspermatogonien gewöhnlich nur isoliert vor: Sie sind nicht in ganzen Reihen an der Tubuluswand angeordnet wie die eigentlich atypischen Spermatogonien.

Atypische Spermatogonien sind in der Regel so charakteristisch, dass ihre histologische Diagnose keine Schwierigkeiten bereiten sollte. Findet man derartige Spermatogonien in Hodenbiopsien, dann muss, wie

die vorliegenden Untersuchungen zeigen, unbedingt mit einem Hodentumor gerechnet werden. Der Tumor kann bereits vorhanden sein. Es besteht aber auch die Möglichkeit, dass sich Hodentumoren erst in den nächsten Jahren entwickeln werden. Da es sich durchwegs um maligne Geschwülste handelt – Seminome oder Teratome – sollten derartige Patienten sorgfältig und in kurzen Intervallen klinisch überwacht werden, falls man sich nicht von vornherein entschliessen möchte, den befallenen Hoden sofort zu entfernen. Diese Hoden sind ja meist schwer alteriert und sekretorisch nicht mehr voll funktionsfähig. Ein solches Vorgehen dürfte sich damit vor allem dann empfehlen, wenn es sich um ausgesprochen atrophische Hoden handelt.

Für die Überlassung einzelner histologischer Schnitte sind wir Prof. D. GARDIOL, Lausanne; Prof. G. MÜLLER, Chur; Prof. P. RINIKER, Locarno, und Prof. S. SCHEIDEGGER, Basel, zu besonderem Dank verpflichtet.

- 1 von Albertini A.: Zur Histogenese der Seminome. Schweiz. med. Wschr. 73, 1091–1092 (1943).
- 2 Azzopardi J. G., Mostofi F. K., Theiss E. A.: Lesions of testes observed in certain patients with widespread choriocarcinoma and related tumors. The significance and genesis of hematoxylin-staining bodies in the human testis. Amer. J. Path. 38, 207–225 (1961).
- 3 Banzer A.: Zur Histogenese der Seminome des Hodens. Schweiz. Z. Path. 6, 1–19 (1943).
- 4 Hartmann, Ménétrier, Peyron, Isch-Wall: Coexistence de deux types néoplasiques distincts: choriome et épithélioma séminifère sur le même testicule. Bull. Cancer 11, 319–344 (1922).
- 5 Holstein A. F., Körner F.: Light and electron microscopical analysis of cell types in human seminoma. Virchows Arch. Abt. A 363, 97–112 (1974).
- 6 Mark G. J., Hedinger Chr.: Changes in remaining tumor-free testicular tissue in cases of seminoma and teratoma. Virchows Arch. path. Anat. 340, 84–92 (1965).
- 7 Mostofi F. K., Price E. B. jr.: Tumors of the male genital system. Atlas of tumor pathology, Fasc. 8, Second Series. Armed Forces Institute of Pathology, Washington 1973.
- 8 Nielsen H., Nielsen M., Skakkebaek N. E.: The fine structure of a possible carcinoma-in-situ in the seminiferous tubules in the testis of four infertile men. Acta path. microbiol. scand. A82, 235–248 (1974).
- 9 Schnyder U. W.: Beiträge zur Lehre der chorialen Carcinome des Hodens. Schweiz. Z. allg. Path. 14, 298–322 (1951).
- 10 Skakkebaek N. E.: Abnormal morphology of germ cells in two infertile men. Acta path. microbiol. scand. A80, 374–378 (1972).
- 11 Skakkebaek N. E.: Possible carcinoma-in-situ of the testis. Lancet 1972/II, 516–517.
- 12 Waxman M.: Malignant germ cell tumor in situ in a cryptorchid testis. Cancer (Philad.) 38, 1452–1456 (1976).
- 13 Wilms M.: Die teratoiden Geschwülste des Hodens, mit Einschluss der sog. Cystoide und Enchondrome. Beitr. path. Anat. 19, 233–366 (1896).

Lebenslauf

Geboren am 17. September 1945 in Zürich. Besuch der Primar- und Sekundarschule in Zürich. Im Frühjahr 1962 Beginn einer kaufmännischen Lehre, Lehrabschlussprüfung im Frühjahr 1965. Beginn der Maturitätsvorbereitung bei der Akademikergemeinschaft, zuerst im Fernunterricht, später an der Tagesschule. Abschluss mit der eidg. Fremdmaturität Typus B in Bern im Frühjahr 1968. Nach dem Studium eines Semesters Geschichte und Romanistik an der Universität Zürich Wechsel an die Medizinische Fakultät im Herbst 1968. Nach 13 Semestern Medizinstudium Staatsexamen in Zürich im Frühjahr 1975. Seit September 1975 arbeite ich als Assistenzärztin im Institut für Pathologie des Kantonsspitals Zürich.

